

## Patent Literature Info

<b>Application Number</b>	94104549
<b>Publication Number</b>	1110970
<b>Approval Number</b>	1040644
<b>Application Date</b>	1994.04.29
<b>Publication Date</b>	1995.11.01
<b>Approval Pub. Date</b>	
<b>Granted Patent Date</b>	
<b>Granted Pub. Date</b>	1998.11.11
<b>Title</b>	Method for prepn. of 4-hydrocarbzaolone derivative
<b>Intl. Class. Nr.</b>	C07D401/06
<b>CaTegory Class. Nr.</b>	18D; 23E; 16D
<b>PRiority Data</b>	
<b>COuntry &amp; City Code</b>	11
<b>Applicant(s) Name</b>	Beijing Sida Biological Tech. Inst.
<b>Postal Code</b>	(100009)
<b>Inventor(s) Name</b>	Ding Juping; Ran Hongxing
<b>Attorney &amp; Agent</b>	
<b>Agency Code</b>	
<b>Agency Address</b>	
<b>Microfiche Nr.</b>	
<b>Legal Status</b>	Granted patent
<b>Finishing result</b>	
<b>Document Page(s)</b>	004
<b>Figure Page(s)</b>	
<b>Amount of claim(s)</b>	002
<b>Abstract</b>	The process for preparing a medical heterocyclic compound, 4-hydrocarbazolone derivative, includes the direct Mannich reaction of a compound, formaldehyde and 2-methyl imidazole, in which less catalyst may be added for speeding up the reaction, and features simple process and gentle reaction condition.



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94104549.8

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D401 / 06

[43]公开日 1995 年 11 月 1 日

[22]申请日 94.4.29

[71]申请人 北京四达生物技术研究所

地址 100009北京市西城区鼓楼西大街大石碑  
胡同 22 号

[72]发明人 丁炬平 冉红星

/(C07D209 : 88,233 : 60)

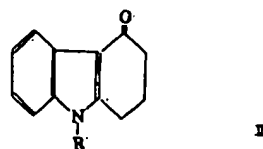
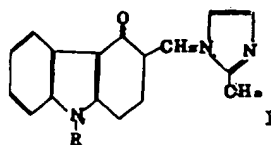
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 一种4-氢吡唑酮衍生物的制备方法

[57]摘要

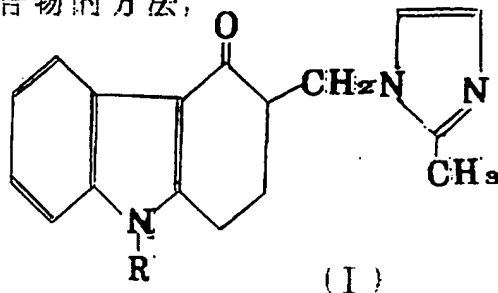
本发明是一种医用的杂环化合物的制备方法。是制备 I 式的方法, 该方法包括将 II 式与甲醛及 2-甲基咪唑直接进行曼尼希反应, 或加入少量催化剂加速其反应。本方法简单, 省时, 反应条件温和, 适于工业化生产。



(BJ)第 1456 号

# 权利要求书

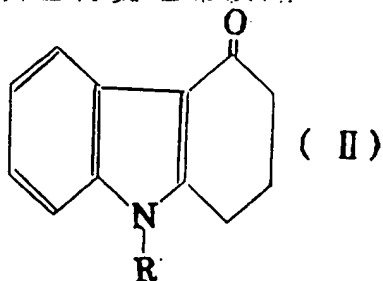
1. 制备通式(I)的化合物的方法,



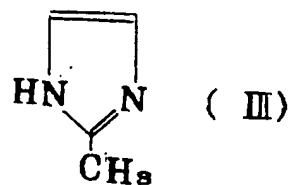
(式中R表示一个氢原子或一个甲基)

其特征在于该制备过程包括:

(A)、将通过式(II)的化合物与甲醛及结构式(III)的化合物直接进行曼尼希反应。



或者



(B)、将通式(II)的化合物与甲醛及结构式(III)的化合物在有少量催化剂的存在下进行曼尼希反应。

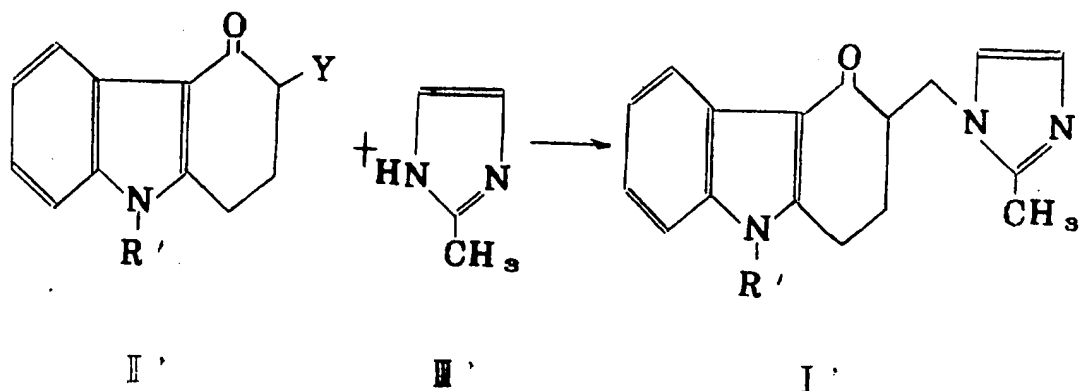
2. 根据权利要求1的方法, 其特征在于所述的方法(B)中催化剂为仲胺或其盐。反应温度在-20℃—120℃范围内。

# 说明书

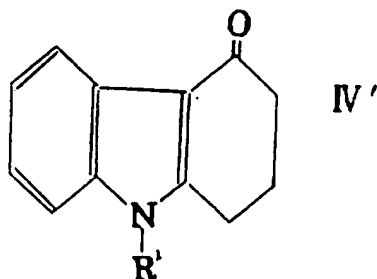
## 一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法

本发明是一种医药用的杂环化合物的制备方法。

经检索，专利号为85105643的专利文件中公开了一种1、2、3、9-四氢-3-〔(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基〕-4H-吡唑-4-酮类和其盐以及溶剂化物的制备方法。该制备方法包括有将通式Ⅱ'的化合物或它的被保护的衍生物与通式Ⅲ'的咪唑或其盐反应生成通式Ⅰ'的化合物的反应，即：



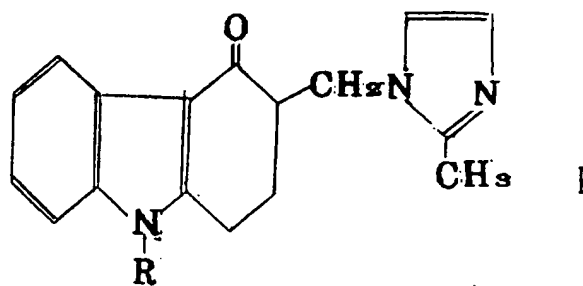
上述反应是制备过程中的主要步骤，在该步骤之前要将通式Ⅳ'的化合物转化为通式Ⅱ'的化合物，



即生成通式 I 的化合物，要经两步反应：先进行曼尼希反应，然后进行取代反应，操作繁锁、费时，这样就不可避免地给减少工业污染，提高产品的纯度，降低成本等工作带来一定的困难，因此也就不利于工业化生产。

本发明的目的是提供一种四氢吡嗪酮衍生物的制备方法，该方法制备过程较简单、易于提纯、工业污染小、成本低、产品杂质少、利于工业化生产。

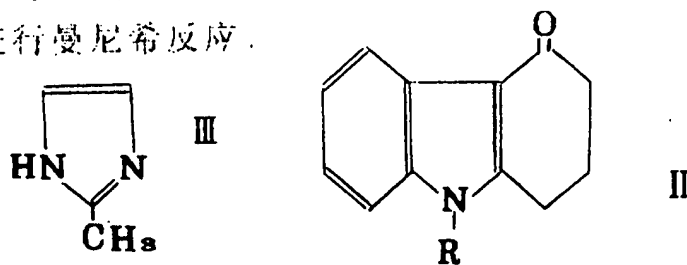
本发明是通过下述方式实现的。制备通式 I 的化合物的方法，



(式中R表示一个氢原子或一个甲基)

该制备过程包括：

(A)、将通式 II 的化合物与甲醛及结构式 III 的化合物直接进行曼尼希反应。



(B)、将通式 (II) 的化合物与甲醛及结构式 (III) 的化合物在有少量催化剂的存在下进行曼尼希反应。

所述的方法(B)中催化剂为仲胺或其盐。反应温度在-20℃—120℃范围内。

下面用实施例进行详细说明。

实施例1:

将5g的N-甲基咪唑酮溶于125ml冰醋酸中, 再加入1.5g的多聚甲醛、4g的2-甲基咪唑及微量的二甲胺盐酸盐, 反应20小时左右经减压浓缩、乙酸乙酯萃取后, 氨水碱化得到约1.5g的产物, 再重结晶粗产品, 得到白色晶体的1, 2, 3, 9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-咪唑-4-酮。该产品的熔点为227℃~230℃。

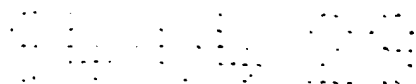
实施例2:

将5g的N-甲基咪唑酮溶于125ml冰醋酸中, 再加入1.5g的多聚甲醛、4g的2-甲基咪唑及微量的二乙胺, 反应20小时左右经减压浓缩、乙酸乙酯萃取后, 氨水碱化得到约1.5g的产物, 再重结晶粗产品, 得到类白色的1, 2, 3, 9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-咪唑-4-酮。该产品的熔点为226℃~229℃。

实施例3:

将4g的N-甲基咪唑酮溶于100ml冰醋酸中, 再加入1.2g的多聚甲醛、3.2g的2-甲基咪唑, 反应30小时后经减压浓缩、乙酸乙酯萃取后, 氨水碱化得到约0.85g的产物, 再重结晶粗产品, 得到类白色的1, 2, 3, 9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-咪唑-4-酮。该产品的熔点为224℃~227℃。

本发明的一种四氢咪唑酮衍生物的制备方法, 制备过



程较为简单、易于提纯，最终产品含杂质少，利于降低成本、减少工业污染。在方法(A)中通过式Ⅱ的化合物与结构式Ⅲ的化合物直接进行曼尼希反应，操作简单、省时、利于工业化生产。本发明的方法的反应条件温和，适于工业化生产。

Chinese Patent 94 1 04549 (CN 1110970)

Examples:

- 1      5 g compound **II** was dissolved in 125 ml acetic acid followed by addition of 1.5g paraformaldehyde, 4 g compound **III** and a bit of dimethyl amine HCl salt. After reaction for ~20 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. (Extract) was alkalified using aq.NH<sub>3</sub>. 1.5 g product was obtained which was recrystallized to give a white crystal (mp 227~230<sup>0</sup>C).
- 2      5 g compound **II** was dissolved in 125 ml acetic acid followed by addition of 1.5 g paraformaldehyde, 4 g compound **III** and a bit of diethyl amine. After reaction for ~20 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. (Extract) was alkalified using aq. NH<sub>3</sub>. 1.5 g product was obtained which was recrystallized to give an off-white crystal (mp 226~229<sup>0</sup>C).
- 3      4 g compound **II** was dissolved in 100 ml acetic acid followed by addition of 1.2g paraformaldehyde, 3.2 g compound **III**. After reaction for ~30 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. (Extract) was alkalified using aq. NH<sub>3</sub>. 0.85 g product was obtained which was recrystallized to give an off-white crystal (mp 224~227<sup>0</sup>C).